

## 促红细胞生成素治疗早产儿贫血

熊寒梅, 潘冬妮, 曹宣兰, 刘英, 刘其毅, 解道敏, 陈梅  
(昭通市第一人民医院儿二科, 云南 昭通 657000)

[关键词] 新生儿; 贫血; 重组人类促红细胞生成素

[中图分类号] R725.5 [文献标识码] A [文章编号] 2095-610X (2014) 04-0157-03

相对于足月儿而言, 在生后前半期内早产儿更容易出现贫血问题, 可能与由于早产, 从母体来源与造血相关的营养素, 尤其是铁缺乏; 其次与早产儿生后体重增加较迅速血容量扩充较明显, 而早产儿的促红细胞生成素 (EPO) 水平较低、造血能力相对不足有关。贫血对早产儿的影响是多方面的, 包括增加住院期间感染发生率、影响心肺功能和加重呼吸暂停、严重者影响脑供血加重脑白质损伤等近、远期健康影响。因此对早产儿贫血采取合适、及时处理, 有助于改善早产儿的预后。针对贫血临床采用的治疗方法, 给予铁剂、严重时常采用输血治疗。鉴于单纯口服铁剂的起效较慢, 且因其有明显的胃肠道反应而出现早产儿喂养不耐受, 以及输血相关的副作用, 有学者提出用重组人类促红细胞生成素 (rhEPO) 防治早产儿贫血, 在国外已经得到临床验证。本研究通过用重组人促红细胞生成素 (rhEPO) 治疗早产儿贫血, 观察其疗效、影响因素及副作用, 探讨其在治疗早产儿贫血治疗中的临床意义和安全性。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

观察病例来自于2012年10月至2013年10月期间, 收住于昭通市第一人民医院新生儿病房的早产儿, 入选标准: (1) 孕周 < 37周; (2) 生后2周内毛细血管血 Hb < 145 g/L 或静脉血 Hb < 135 g/L<sup>[1]</sup>。排除新生儿溶血病 (ABO 或 Rh 血型不合)、红细胞 G-6-PD 缺陷病和遗传性球形红细胞增多症。符合入选标准者共 89 例, 合并新生儿呼吸窘迫症 (NRDS) I、II 期 6 例, 吸入性肺炎 19 例、

新生儿黄疸 35 例, I ~ II 度室管膜下 - 脑室内出血 7 例。按入院时间奇数日和偶数日, 随机分为治疗组 48 例, 对照组 41 例, 两组的一般资料: 胎龄分别为 (35.1 ± 2.1) 周, (35.6 ± 1.9) 周, 体重分别 (2 605 ± 302) g, (2 561 ± 278) g, 男女性别比分别为 1.31:1 和 1.27:1。经统计学处理, 两组早产儿在胎龄、体重、性别和合并症的严重程度上差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

#### 1.2 治疗方法

勇军 治疗组患儿于诊断早产儿贫血后给予以 rhEPO (商品名: 宁红欣, 生产商: 山西威奇达光明制药有限公司, 批号: 国药准字 S20053102), 每周 750 U/kg, 分为 2 次皮下注射, 一共持续 4 周, 同时每天口服蛋白琥珀酸铁 (铁元素 4 mg/kg), 维生素 E、维生素 C、叶酸和维生素 B12; 对照组未用 rhEPO 治疗, 仅口服同等剂量蛋白琥珀酸铁、维生素 E、维生素 C、叶酸和维生素 B12。其他治疗: NRDS 给予肺泡表面活性物质替代和 CPAP 呼吸支持治疗, 黄疸给予蓝光治疗, 颅内出血者适当给予止血处理。

#### 1.3 观察指标

两组早产儿分别于治疗前及治疗后 1、2、4 周测定其血常规、网织红细胞 (Ret)、血清铁。并每日监测体温、有无皮疹; 监测有无高血压、心动过速及尿量、尿常规和肾功能; 检测其肝功能、电解质 (K、Na、Cl、HCO<sub>3</sub>、Ca、P、Mg)。2 组病例均观察至用药后 4 周。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 软件处理数据, 计量资料数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较用  $t$  检验, 率的比较用  $\chi^2$  检验。

## 2 结果

### 2.1 rhEPO 对早产儿血红蛋白浓度 (Hb) 的影响

经过 rhEPO 治疗后两组 Hb 的动态变化见表 1. 治疗前两组 Hb 均提示轻度贫血, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). rhEPO 治疗 1 周后治疗组的 Hb 下降程度稍小于对照组, 但差异无统计学意义. rhEPO 治疗 2 周后治疗组的 Hb 下降程度要明显小于对照组, 分别为 ( $115.4 \pm 7.9$ ) g/L 和 ( $103.9 \pm 10.5$ ) g/L, 差异有统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后 4 周 Hb 的变化趋势更加明显, 治疗组 Hb 为 ( $123.3 \pm 13.5$ ) g/L, 明显高于对照组 ( $94.6 \pm 9.4$ ) g/L, 两组差异有显著统计学意义 ( $P < 0.01$ ).

### 2.2 rhEPO 对网织红细胞 (Ret) 的影响

治疗前后两组 Ret 的变化见表 2. 治疗前两组 Ret 基本处于新生儿的平均水平, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ). 虽然经铁剂治疗对照组早产儿血

网织红细胞有轻度增高, 而经过 rhEPO 治疗两周后, 治疗组早产儿的血网织红细胞显著上升, 4 周后稍有下降, 经统计学分析, 差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ).

### 2.3 rhEPO 对血清铁的影响

可以观察到治疗前两组血清铁无显著性差异 ( $P > 0.05$ ). rhEPO 后 1 周, 治疗组血清铁稍有所下降, 2、4 周时轻度下降. 而对照组血清铁水平在 2、4 周时较前有所升高. 两组的血清铁水平于 rhEPO 后 2~4 周时的差异有统计学意义 ( $P < 0.01$ ), 见表 3.

### 2.4 副作用观察

经过 4 周观察, 使用 rhEPO 后有 9 例于注射部位出现一过性皮炎, 未经特殊处理当天自行缓解. 两组早产儿在观察期间发生发热 ( $< 38^\circ\text{C}$ ) 的比例分别为 5/48 和 4/41, 差异无统计学意义, 未出现  $\geq 38^\circ\text{C}$  的发热. 未出现高血压和心动过速. 均没有出现高血钾、转氨酶升高和肾功能异常.

表 1 2 组新生儿治疗前后血红蛋白浓度的变化 [ $(\bar{x} \pm s)$ , g/L]

组别	n	治疗前	治疗后		
			1 周	2 周	4 周
治疗组	48	$121.5 \pm 11.3$	$110.2 \pm 5.6$	$115.4 \pm 7.9^{**}$	$123.3 \pm 13.5^{**}$
对照组	41	$123.1 \pm 9.5$	$108.2 \pm 7.4$	$103.9 \pm 10.5$	$94.6 \pm 9.4$

与对照组比较,  $^{**}P < 0.01$ .

表 2 2 组新生儿治疗前后网织红细胞 (Ret) 的变化 [ $(\bar{x} \pm s)$ , %]

组别	n	治疗前	治疗后		
			1 周	2 周	4 周
治疗组	48	$1.43 \pm 0.31$	$2.54 \pm 0.34^{**}$	$3.95 \pm 0.35^{**}$	$2.21 \pm 0.45^{**}$
对照组	41	$1.48 \pm 0.35$	$1.84 \pm 0.31$	$1.85 \pm 0.26$	$1.63 \pm 0.31$

与对照组比较,  $^{**}P < 0.01$ .

表 3 2 组新生儿治疗前后血清铁的变化 [ $(\bar{x} \pm s)$ , mol/L]

组别	n	治疗前	治疗后		
			1 周	2 周	4 周
治疗组	48	$12.5 \pm 2.31$	$11.4 \pm 2.1^*$	$10.4 \pm 2.9^*$	$9.8 \pm 3.5^*$
对照组	41	$12.1 \pm 3.5$	$12.9 \pm 3.6$	$13.9 \pm 3.5$	$13.6 \pm 3.4$

与对照组比较,  $^*P < 0.05$ .

## 3 讨论

早产儿相对足月儿更加容易出现贫血, 而且贫血有发过来加重早产儿的合并症如体重增加缓慢、心肺机能障碍如低氧血症、呼吸窘迫、呼吸暂停和

增加喂养不耐受和院内感染发生等, 而影响早产儿的近、远期预后. 目前认为导致早产儿贫血的主要原因: (1) 红细胞生成不足, 铁储备不足, 尤其内源性 EPO 水平较低是导致红细胞生成不足的主要原因. (2) 早产儿的平均寿命短, 只有 30~50 d 为成人红细胞的 1/2~2/3. (3) 医源性失血, 文

献报道早产儿住院期间的因行各种化验所丢失的血液占血容量的5%~10%。由于在临床实践后两者因素是难以避免的,虽然输血可以快速纠正贫血,但是在早产儿贫血治疗过程中往往需要多次输血,因此大大增加因输血的所致过敏、溶血和感染血源性传染病等风险。有文献报道早产儿迟发型坏死性小肠结肠炎与输血有关<sup>[2]</sup>。因此美国儿科学会对早产儿贫血规定了严格的输血指证<sup>[3]</sup>。因此目前在早产儿贫血治疗方面重点是增加早产儿的造血不足,补充造血物质铁剂和补充外源性EPO。

铁做为合成血红蛋白的主要成分和影响体内多种酶的活性,参与DNA复制、细胞代谢和氧的运输,而且早产儿缺乏母亲孕晚期给予铁储备,因此铁剂治疗是早产儿贫血的基础治疗,然而铁又是体内毒性最大的物质之一,游离铁与氧发生反应产生氧自由基,干扰细胞膜代谢、导致细胞死亡,而且治疗剂量和中毒剂量的范围较窄。因此临床观察到单纯用铁剂治疗的效果有限,本组资料显示对照组早产儿经过4周的铁剂治疗,Hb仍然波动在90~100 g/L。于90年代开始国外从基础研究证实外源性EPO对红系的祖细胞的激活作用,一直到使用外源性EPO治疗早产儿贫血,取得较好效果,而且对早产儿的近期副作用并不明显<sup>[4-6]</sup>。由于外源EPO在新生儿体内的代谢速度相对较快,国外一般推荐每周2~3次的用药频率,另外静脉注射会导致从尿中排泄增多,因此首选推荐皮下注射。本研究利用国产的人重组促红细胞生成素,剂量为750 U/kg,分两次应用,同样也观察到较好的治疗效果,至治疗4周后两组血红蛋白浓度(Hb)分别是治疗组(123.3±13.5) g/L,而对照组为(94.6±9.4) g/L,差异有显著统计学意义。文献报道EPO治疗过程中会出现铁的消耗增加,引起血清铁和铁蛋白减低,如不同时补充则影响治疗效果,本组资料在EPO治疗期间同时加用每天4 mg/kg元素铁的情况下,也观察到4周后血清铁有轻度下降,因此避免过量铁的毒副作用,又要达到理想的治疗效果,必要对EPO治疗期间铁剂的合适剂量进行深入研究。也有报道除铁剂之外,叶酸和维生素B12对外源性EPO治疗有协调作用。

外周血网织红细胞的水平是反应骨髓造血功能的敏感指标,文献报道可以通过观察Ret来判断rhEPO的治疗效果。单纯缺铁性贫血通常在铁剂治疗5~10 d后Ret升高,本组资料显示早产儿贫血单纯补充铁剂后1周~4周,仅仅有轻度升高,并

没有出现明显的高峰。相反联合使用rhEPO和铁剂时,在2周时达高峰,持续至4周仍处于较高水平。再次印证rhEPO和铁剂的协同治疗效果。

虽然EPO除了应用于早产儿贫血外,还用报道用于新生儿缺氧缺血性脑病和早产儿脑室周围白质软化的治疗,较少发近期副作用,文献报道会引起注射部位反应、发热、高血压;以及粒细胞减少、高血钾、转氨酶升高等。本组资料显示有9例一过性注射部位反应,但是均未经特殊处理24 h内自行缓解,两组在发热方面无明显差别。并未出现粒细胞减少、高血钾、转氨酶升高等。因此近期副作用较少。但是文献报道EPO可能与早产视网膜病的发生有关<sup>[7]</sup>,另外可以增加血栓发生、偶可导致纯红再生障碍性贫血,甚至有潜在的致癌作用。因此对于EPO的使用要严格使用指证,并且要进行长时间随访,以确定其安全性。

#### [参考文献]

- [1] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 第4版. 北京:人民卫生出版社,2011:595-597.
- [2] SINGH R, SHAH BL, FRANTZ I D 3RD. Necrotizing enterocolitis and the role of anemia of prematurity[J]. *Semin Perinatol*, 2012, 36(4):277-282.
- [3] OHLSSON A, AHER S M. Early erythropoietin for preventing red blood cell transfusion in preterm and/or low birth weight infants [J]. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2006, 19(3):4 865.
- [4] DONATO H, VAIN N, RENDO P, et al. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: results of a randomized placebo controlled, multicenter trial [J]. *Pediatrics*, 2000, 109:1 066-1 079.
- [5] YASMEEN B H, CHOWDHURY M A, HOQUE M M, et al. Effect of short-term recombinant human erythropoietin therapy in the prevention of anemia of prematurity in very low birth weight neonates[J]. *Bangladesh Med Res Counc Bull*, 2012, 38(3):119-123.
- [6] 常立文,刘皖君,廖财绪,等. 不同剂量重组人类促红细胞生成素防治早产儿贫血的疗效观察[J]. *中国实用儿科杂志*, 2000, 15(12):740-742.
- [7] SUK K K, DUNBAR J A, LIU A, et al. Human recombinant erythropoietin and the incidence of retinopathy of prematurity: a multiple regression model [J]. *J AAPOS*, 2008, 12(3):233-238.

(2014-03-19 收稿)